



日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

S/1109/212,56  
Actual 1614

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 7月21日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第204907号

出願人

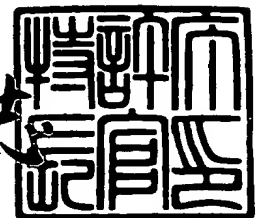
Applicant (s):

三共株式会社

1998年 9月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山建志



出証番号 出証特平10-3078250

【書類名】 特許願

【整理番号】 98089SA

【提出日】 平成10年 7月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/395

【発明の名称】 悪液質の予防剤、又は治療剤

【請求項の数】 16

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

    【氏名】 蔵方 慎一

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

    【氏名】 花井 雅治

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

    【氏名】 金井 さおり

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

    【氏名】 木村 富美夫

【特許出願人】

    【識別番号】 000001856

    【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081400

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100092716

    【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

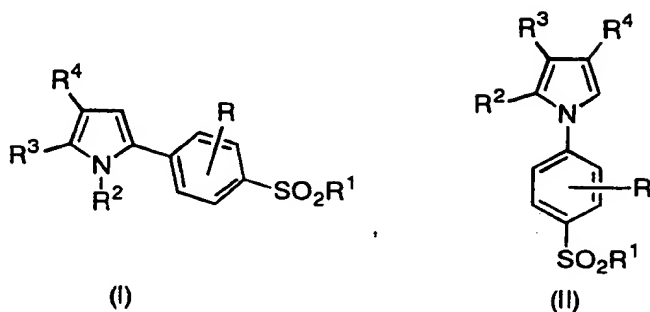
【発明の名称】悪液質の予防剤、又は治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) 又は一般式 (II)

【化 1】



〔式中、

R は、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、

R<sup>1</sup> は、低級アルキル基、アミノ基又は式-NHR<sup>a</sup>（式中、R<sup>a</sup> は、生体内で除去される基を示す。）を有する基を示し、

R<sup>2</sup> は、フェニル基、或いは、＜置換基群 A＞及び＜置換基群 B＞より選択される基により置換されたフェニル基を示し、

R<sup>3</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 A＞より選択される基により置換された低級アルキル基を示し、

R<sup>4</sup> は、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群 A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群 A＞及び＜置換基群 B＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群 A＞及び＜置換基群 B＞より選択される基により置換されたアラルキル基を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する悪液質の予防剤又は治療剤。

＜置換基群 A＞

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群 B>

低級アルキル基、アルカノイルオキシ基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、<置換基群 A>より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキルオキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、及び低級アルキレンジオキシ基。

【請求項 2】

請求項 1 において、R が、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

【請求項 3】

請求項 1 において、R が、水素原子である、悪液質の予防剤又は治療剤。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、メチル基、アミノ基又はアセチルアミノ基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 3 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、アミノ基又はアセチルアミノ基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^2$  が、フェニル基、或いは、<置換基群 A 1>及び<置換基群 B 1>より選択される基により置換されたフェニル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

<置換基群 A 1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群 B 1>

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、<置換基群 A 1>より選択される基により置換された低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 5 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^2$  が、フェニル基、或いは、<置換基群 A 1>及び<置換基群 B 2>より選択される基により置換さ

れたフェニル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

<置換基群 A 1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群 B 2>

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^3$  が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は、<置換基群 A 1>より選択される基により置換された低級アルキル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

<置換基群 A 1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^3$  が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子により置換された低級アルキル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 9 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^4$  が、水素原子、低級アルキル基、<置換基群 A>より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、<置換基群 A 1>及び<置換基群 B 3>より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、<置換基群 A 1>及び<置換基群 B 3>より選択される基により置換されたアラルキル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

<置換基群 A 1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群 B 3>

低級アルキル基、<置換基群 A>より選択される基により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【請求項 1 1】

請求項 1 乃至 9 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^4$  が、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群 A 2＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群 A 2＞及び＜置換基群 B 4＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群 A 2＞及び＜置換基群 B 4＞より選択される基により置換されたアラルキル基である、悪液質の予防剤又は治療剤。

＜置換基群 A 2＞

水酸基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基。

＜置換基群 B 4＞

低級アルキル基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【請求項 1 2】

請求項 1 において、以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する悪液質の予防剤又は治療剤。

3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロール、

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

4-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-2-フェニル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-エトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-エチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、



2-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-メルカプトフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-アセチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(4-メトキシフェニル)ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3, 4-ジメチルフェニル)ピロール。

【請求項13】

請求項1において、以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する悪液質の予防剤又は治療剤。

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

2-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3, 4-ジメチルフェニル)ピロール。

【請求項14】

悪液質の予防剤又は治療剤を製造するための、請求項1乃至13より選択されるいずれか1項に規定された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

【請求項15】

請求項1乃至13より選択されるいずれか1項に規定された化合物又はその薬理上許容される塩の少なくとも1種の化合物と、5-フルオロウラシル、シスブ

ラチン、タモキシフェン、タキソール、タキソテール及び塩酸イリノテカンからなる群より選択される、少なくとも一種の抗癌剤とを、同時に、個々に、別々に、又は逐次的に使用するために、含有する、医薬。

【請求項 1 6】

請求項 1 乃至 1 3 より選択されるいずれか 1 項に規定された化合物又はその薬理上許容される塩の少なくとも 1 種の化合物と、5-フルオロウラシル、シスプラチン、タモキシフェン、タキソール、タキソテール及び塩酸イリノテカンからなる群より選択される、少なくとも一種の抗癌剤とを、同時に、個々に、別々に、又は逐次的に使用するために、含有する、悪液質の予防剤又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1, 2-ジフェニルピロール誘導体を含有する悪液質の予防剤又は治療剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

悪液質は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症および後天性免疫不全症候群等の慢性病において、進行性の体重減少、貧血、浮腫、食欲不振などを主症状とする全身性の疾患である。

【0 0 0 3】

特に悪性腫瘍の患者が悪液質を発症した場合において、抗腫瘍剤を投与し続け、抗腫瘍効果が現れたとしても、むしろ抗腫瘍剤による骨髄毒性などの副作用が加わり、通常は悪液質の改善は認められない。

【0 0 0 4】

また、悪液質が進行すると、その患者の体力が著しく減退するため、一般的に毒性の強いとされている抗腫瘍剤による治療を続行することができなくなり、悪性腫瘍の治療に支障をきたすこととなる。

【0 0 0 5】

更に、悪液質の症状を改善するために、栄養補給を行うことが多いが、これは

、かえって悪性腫瘍の増悪をきたし、患者の生存期間を短縮する場合があった。

【0 0 0 6】

現在のところ、悪液質に対しては、満足のいく治療法は確立しておらず、悪液質の症状を軽減する薬剤の開発が望まれていた。

【0 0 0 7】

また、本発明の組成物の有効成分である、一般式 (I) 又は一般式 (II) を有する化合物は、シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 選択的阻害活性、炎症性サイトカイン (特に IL-1 及び TNF $\alpha$ ) 産生抑制作用、ロイコトリエン (特に LT B<sub>4</sub>) 産生抑制作用、骨吸収抑制作用、鎮痛作用、抗炎症作用及び解熱作用を有することが知られている (欧州特許公開第 7 9 9 8 2 3 号公報) が、悪液質に対する作用は知られていなかった。

【0 0 0 8】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、1, 2-ジフェニルピロール誘導体が、優れた悪液質の予防又は抑制作用を有することを見い出し、本発明を完成した。

【0 0 0 9】

更に、本願の他の課題としては、悪液質の予防剤又は治療剤を製造するための、1, 2-ジフェニルピロール誘導体の使用、及び、1, 2-ジフェニルピロール誘導体の少なくとも 1 種の化合物と、抗癌剤を、同時に、個々に、別々に、又は逐次的に使用するために、含有する医薬を見い出したことである。

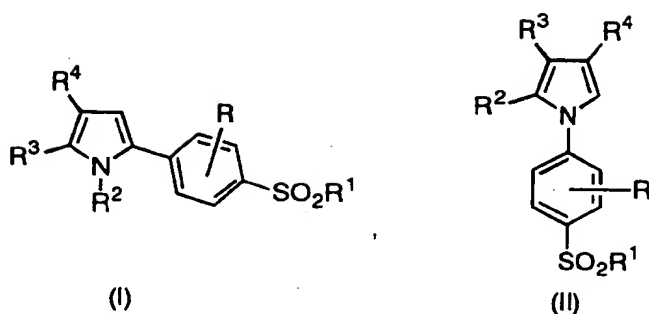
【0 0 1 0】

【課題を解決するための手段】

本発明の新規な、悪液質の予防剤又は治療剤は、  
一般式 (I) 又は一般式 (II)

【0 0 1 1】

【化 2】



〔式中、

Rは、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、

R<sup>1</sup> は、低級アルキル基、アミノ基又は式—NHR<sup>a</sup>（式中、R<sup>a</sup> は、生体内で除去される基を示す。）を有する基を示し、

R<sup>2</sup> は、フェニル基、或いは、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたフェニル基を示し、

R<sup>3</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基を示し、

R<sup>4</sup> は、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアラルキル基を示す。〕

で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有し、

好適には、

（1）Rは、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基であり、更に好適には、水素原子であり、

（2）R<sup>1</sup> は、メチル基、アミノ基又はアセチルアミノ基であり、更に好適には、アミノ基又はアセチルアミノ基であり、

（3）R<sup>2</sup> は、フェニル基、或いは、＜置換基群A 1＞及び＜置換基群B 1＞より選択される基により置換されたフェニル基であり、更に好適には、フェニル基、或いは、＜置換基群A 1＞及び＜置換基群B 2＞より選択される基により置換されたフェニル基であり、より好適には、フェニル基の置換基数が、1乃至3個

であり、

(4)  $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は、＜置換基群 A 1＞より選択される基により置換された低級アルキル基であり、更に好適には、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子により置換された低級アルキル基であり、

(5)  $R^4$  は、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群 A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群 A 1＞及び＜置換基群 B 3＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群 A 1＞及び＜置換基群 B 3＞より選択される基により置換されたアラルキル基であり、更に好適には、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群 A 2＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群 A 2＞及び＜置換基群 B 4＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群 A 2＞及び＜置換基群 B 4＞より選択される基により置換されたアラルキル基であり、

より好適には、

以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する悪液質の予防剤又は治療剤である。

【0012】

3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロール、

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

ニル) ピロール、

1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

4 - エチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

4 - メチル - 2 - (4 - メチルチオフェニル) - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

2 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

4 - メチル - 2 - フェニル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

4 - メチル - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 2 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

1 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

5 - クロロ - 1 - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - スルファモイルフェニル) ピロール、

5 - クロロ - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 2 - (4 - スルファモイルフ

ェニル) ピロール、

1-(4-エチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-メルカプトフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(4-メトキシフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル) ピロール。

【0013】

最も好適には、

以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する悪液質の予防剤又は治療剤である。

【0014】

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル) ピロール。

【0015】

<置換基群A>

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

【0016】

<置換基群A1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

【0017】

<置換基群A2>

水酸基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基。

【0018】

<置換基群B>

低級アルキル基、アルカノイルオキシ基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、<置換基群A>より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキルオキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、及び低級アルキレンジオキシ基。

【0019】

<置換基群B1>

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、<置換基群A1>より選択される基により置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【0020】

<置換基群B2>

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【0021】

<置換基群B3>

低級アルキル基、<置換基群A>より選択される基により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【0022】



<置換基群 B 4>

低級アルキル基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【0 0 2 3】

又、本発明の使用は、悪液質の予防剤又は治療剤を製造するための、上記化合物又はその薬理上許容される塩の使用であり、

更に、本発明の医薬（特に、悪液質の予防剤又は治療剤）は、上記化合物又はその薬理上許容される塩の少なくとも 1 種の化合物と、5－フルオロウラシル、シスプラチン、タモキシフェン、タキソール、タキソテール及び塩酸イリノテカンからなる群より選択される、少なくとも一種の抗癌剤を、同時に、個々に、別々に、又は逐次的に使用するために、含有する。

【0 0 2 4】

上記一般式 (I) 又は一般式 (II) において、

R、 $R^3$ 、<置換基群 A>、<置換基群 A 1>及び<置換基群 A 2>の定義における「ハロゲン原子」、並びに、<置換基群 B 2>及び<置換基群 B 4>の定義における「ハロゲン原子により置換された低級アルキル基」の「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示し、好適には、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子である。

【0 0 2 5】

R、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、<置換基群 B>、<置換基群 B 1>、<置換基群 B 2>、<置換基群 B 3>及び<置換基群 B 4>の定義における「低級アルキル基」； $R^3$ 、 $R^4$ 、<置換基群 B>、<置換基群 B 1>及び<置換基群 B 3>の定義における「<置換基群 A>より選択される基により置換された低級アルキル基」の「低級アルキル基」；並びに、<置換基群 B 2>及び<置換基群 B 4>の定義における「ハロゲン原子により置換された低級アルキル基」の「低級アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s－ブチル、t－ブチル、ペンチル、イソペンチル、2－メチルブチル、ネオペンチル、1－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4－メチルペンチル、3－メチルペンチル、2－メチルペンチル、1－メチルペンチル、3，3－

ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好ましくは、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好ましくはメチル、エチルである。更に、 $R$ 、 $R^1$  及び  $R^4$  においては、特に好ましくは、メチルである。

## 【0026】

＜置換基群B＞の定義における「アルカノイルオキシ基」の「アルカノイル基」；並びに＜置換基群B＞、＜置換基群B1＞及び＜置換基群B2＞の定義における「アルカノイルチオ基」の「アルカノイル基」とは、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ラウロイル、トリデカノイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、アイコサノイル、ドコサノイル、ペンタコサノイルのような炭素数1乃至25個の直鎖又は分枝鎖アルカノイル基を示し、好ましくは、炭素数1乃至12個のアルカノイル基であり、更に好ましくは、炭素数1乃至6個のアルカノイル基であり、特に好ましくは、炭素数1乃至4個のアルカノイル基であり、最も好ましくは、アセチル、プロピオニルである。

## 【0027】

$R^4$  の定義における「シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルのような炭素数3乃至8個のシクロアルキル基を示し、好ましくは、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基であり、更に好ましくは、炭素数3乃至6個のシクロアルキル基であり、特に好ましくは、シクロプロピルである。

## 【0028】

$R^4$  の定義における「アリール基」、及び、「＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアリール基」の「アリール基」とは、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基を示し、好ましくはフェニル、ナフチルで

あり、更に好ましくは、フェニルである。

【0029】

尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2-インダニルのような基を挙げることができる。

【0030】

$R^4$  の定義における「アラルキル基」、及び、「＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアラルキル基」の「アラルキル基」とは、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個の「アリール基」で置換された「低級アルキル基」を示し、好ましくは、炭素数6乃至10個のアリール基で1個置換された炭素数1乃至4個のアルキル基である。

【0031】

＜置換基群A＞、＜置換基群A1＞、＜置換基群A2＞の定義における「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ、エトキシである。

【0032】

＜置換基群A＞、＜置換基群A1＞の定義における「低級アルキルチオ基」とは、前記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、そのような基とし

ては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ、2-エチルブチルチオのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、特に好ましくは、メチルチオ、エチルチオである。

## 【0033】

＜置換期群B＞の定義における「低級アルキルスルフィニル基」とは、前記「低級アルキル基」がスルフィニル基に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、2-メチルブチルスルフィニル、ネオペンチルスルフィニル、1-エチルプロピルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、イソヘキシルスルフィニル、4-メチルペンチルスルフィニル、3-メチルペンチルスルフィニル、2-メチルペンチルスルフィニル、1-メチルペンチルスルフィニル、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2-エチルブチルスルフィニルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィニル基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィニル基である。

## 【0034】

＜置換期群B＞、＜置換基群B3＞及び＜置換基群B4＞の定義における「シ

クロアルキルオキシ基」とは、前記「シクロアルキル基」が酸素に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシのような炭素数3乃至8個のシクロアルキルオキシ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数3乃至7個のシクロアルキルオキシ基であり、更に好ましくは、炭素数5又は6個のシクロアルキルオキシ基であり、特に好ましくは、シクロペンチルオキシである。

## 【0035】

＜置換基群B＞、＜置換基群B1＞及び＜置換基群B2＞の定義における「ハロゲノ低級アルコキシ基」とは、前記「ハロゲン原子」が前記「低級アルコキシ基」のアルキル部分に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、クロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ヨードメトキシ、ブロモメトキシのような基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4個のハロゲノアルコキシ基であり、更に好ましくは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、3-フルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、クロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ブロモメトキシであり、特に好ましくは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシである。

## 【0036】

＜置換基群B＞、＜置換基群B1＞及び＜置換基群B2＞の定義における「低級アルキレンジオキシ基」とは、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ、ペンタメチレンジオキシ、ヘキサメチレンジオキシ、プロピレンジオキシのような炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレンジオキシ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4個のアルキレンジオキシ基であり、更に好ましくは、メチレンジオキシ



、エチレンジオキシである。

【0037】

＜置換基群 B 2＞及び＜置換基群 B 4＞の定義における「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」とは、前記「ハロゲン原子」が前記「低級アルキル基」に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、クロロメチル、トリクロロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、ブロメチル、2-ブromoエチル、ヨードメチル、2-ヨードエチル、クロロジフルオロメチル、ブロモジフルオロメチルのような基を挙げることができ、好ましくは、炭素数 1 乃至 4 個のハロゲノアルキルであり、更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、クロロメチル、トリクロロメチル、ブロメチルであり、特に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルである。

【0038】

$R^a$  の定義における「生体内で除去される基」とは、人体内で加水分解等の生物学的な方法により除去される基、即ち、式  $-NHR^a$  (式中、 $R^a$  は、前記と同意義を示す。) から、遊離のアミノ基 (基  $-NH_2$ ) を生成する基を示し、そのような基か否かは、ラットやマウスのような実験動物に経口投与又は静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、対応する化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できるか否かにより決定でき、そのような基としては、例えば、前記「アルカノイル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1 乃至 2 個の低級

アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチルのような「アルカノイルオキシメチル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチルのような低級アルコキシカルボニルオキシメチル基；及び（5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、〔5-（4-メチルフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-クロロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、（2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルのような、ジオキソレンの5位が前記「低級アルキル」又は前記「アリール」によって置換されていてもよい「（2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル基」；等を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至12個の「アルカノイル基」、炭素数2乃至5個の「アルコキシカルボニル基」、炭素数7乃至8個の「アラルキルオキシカルボニル基」、炭素数3乃至6個の「アルカノイルオキシメチル基」、炭素数3乃至6個の「アルコキシカルボニルオキシメチル基」又は「（2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル基」であり、更に好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチルオキシメチル

、プロピオニルオキシメチル、メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル又は(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルであり、特に好ましくは、アセチルである。

【0039】

好ましい、 $R^1$  の具体例としては、メチル、エチル、アミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルオキシメチルアミノ、プロピオニルオキシメチルアミノ、メトキシカルボニルオキシメチルアミノ、エトキシカルボニルオキシメチルアミノ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルアミノ及び(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルアミノを挙げることができ、更に好ましくは、メチル、アミノ、アセチルアミノであり、特に好ましくは、アミノ、アセチルアミノである。

【0040】

好ましい $R^2$  の具体例としては、フェニル基；4-メルカプトフェニル、4-アセチルチオフェニル、4-プロピオニルチオフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、p-トリル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-メチルチオフェニル、4-エチルチオフェニル、4-メチルスルフィニルフェニル、4-エチルスルフィニルフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-メチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル、4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニルのような、メルカプト、 $C_1 - C_4$  アルカノイルチオ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルキルチオ及び $C_1 - C_4$  アルキルスルフィニルから選ばれる1乃至3個の置換



基を有するフェニル基；4-トリフルオロメチルフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニルのような、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ若しくはトリフルオロメトキシ置換フェニル；3, 4-メチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニルのような、メチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ置換フェニル基を挙げることができる。更に、 $R^2$  が、置換基を有するフェニル基を示す場合、その置換基の数は、好ましくは1乃至3個であり、更に好ましくは、1又は2個である。

## 【0041】

好ましい $R^3$ の具体例としては、水素原子；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルのような $C_1 - C_4$ アルキル基；及びフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピルのようなハロゲン $C_1 - C_4$ アルキル基を挙げることができ、更に好ましくは、水素原子；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2-フルオロエチル基又は2-クロロエチル基である。

## 【0042】

好ましい $R^4$ の具体例としては、水素原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルのような $C_1 - C_6$ アルキル基；置換基として、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン、及びメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシのような $C_1 - C_4$ アルコキシから選ばれる置換基を有する前記のアルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルのような $C_3 - C_7$ シクロアルキル基；下記の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチルのような $C_6 - C_{10}$ アリール基；アリール部分に下記の置換基を有していてもよいベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルのような $C_6 - C_{10}$ アリール $C_1 - C_4$ ア

ルキル基（ここに、上記アリール基又はアリールアルキル基のアリール部分の置換基は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルのような $C_1-C_4$ アルキル；フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロプロピルのようなハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシのような $C_1-C_4$ アルコキシ基；シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシのような $C_3-C_7$ シクロアルキルオキシである。）を挙げることができ、更に好ましくは、水素原子；メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチルのような $C_1-C_4$ アルキル基；フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、ブロモジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルのようなモノ、ジ若しくはトリハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基；ヒドロキシメチル基；メトキシメチル、エトキシメチルのような $C_1-C_4$ アルコキシメチル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような $C_3-C_6$ シクロアルキル基；フェニル基；4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニルのようなモノ若しくはジフルオロフェニル基；4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニルのようなモノ若しくはジメトキシフェニル基；p-トリル、o-トリルのようなトリル基；3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニルのようなシクロペンチルオキシ（メトキシ）フェニル基；4-トリフルオロメチルフェニルのようなトリフルオロメチルフェニル基；ベンジル基；4-メトキシベンジル、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルのような置換ベンジル基；フェネチル基；1-ナフチル、2-ナフチルのようなナフチル基；1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルのようなナフチルメチル基である。

## 【0043】

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（I）及び（II）は、塩

にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 $\alpha$ -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；

又、本発明の化合物（I）及び（II）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

## 【0044】

更に、本発明の化合物（I）及び（II）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

## 【0045】

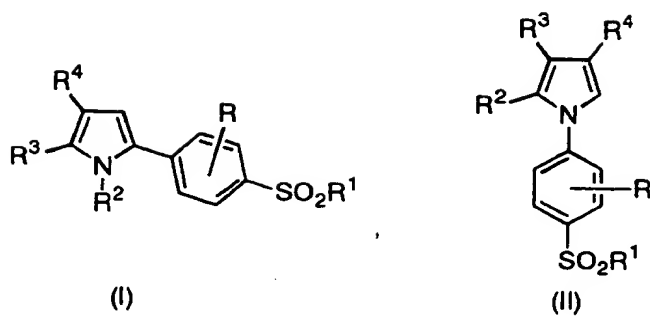
本発明の化合物（I）及び（II）は、分子内に不斉炭素を有する場合があります、各々がR配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、あるいはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

## 【0046】

本発明の化合物（I）及び（II）の具体例としては、例えば、下記表1（一般式（I）で表される化合物）及び表2（一般式（II）で表される化合物）に示すような化合物を挙げることができる。

## 【0047】

## 【化3】



【 0 0 4 8 】

【表 1】

表 1

化合物 番 号	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1-1	H	Me	Ph	H	H
1-2	H	Me	Ph	H	Me
1-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
1-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
1-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
1-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
1-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
1-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
1-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
1-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
1-11	H	Me	4-F-Ph	Bu	H
1-12	H	Me	4-F-Ph	CH <sub>2</sub> F	H
1-13	H	Me	4-F-Ph	CHF <sub>2</sub>	H
1-14	H	Me	4-F-Ph	CF <sub>3</sub>	H
1-15	H	Me	4-F-Ph	H	Me
1-16	H	Me	4-F-Ph	F	Me

1-17	H	Me	4-F-Ph	Cl	Me
1-18	H	Me	4-F-Ph	Br	Me
1-19	H	Me	4-F-Ph	I	Me
1-20	H	Me	4-F-Ph	Me	Me
1-21	H	Me	4-F-Ph	Et	Me
1-22	H	Me	4-F-Ph	Pr	Me
1-23	H	Me	4-F-Ph	H	Et
1-24	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
1-25	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
1-26	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
1-27	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
1-28	H	Me	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph
1-29	H	Me	4-F-Ph	H	CHF <sub>2</sub>
1-30	H	Me	4-F-Ph	Me	CHF <sub>2</sub>
1-31	H	Me	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>
1-32	H	Me	4-F-Ph	Me	CF <sub>3</sub>
1-33	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
1-34	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
1-35	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
1-36	H	Me	4-Cl-Ph	H	Me
1-37	H	Me	4-Me-Ph	H	H
1-38	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
1-39	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-40	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-41	H	Me	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	H
1-42	H	Me	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	Me
1-43	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-44	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-45	H	Me	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	H

1-46	H	Me	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	H	H
1-47	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-48	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-49	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-50	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-51	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
1-52	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
1-53	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
1-54	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
1-55	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
1-56	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-57	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
1-58	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-59	H	Me	3,4-di (MeO)-Ph	H	H
1-60	H	Me	3,4-di (MeO)-Ph	H	Me
1-61	H	Me	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-62	H	Me	4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> OH
1-63	H	Me	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-64	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-65	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-66	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-67	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-68	H	Me	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-69	H	Me	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-70	H	NH <sub>2</sub>	Ph	H	H
1-71	H	NH <sub>2</sub>	Ph	H	Me
1-72	H	NH <sub>2</sub>	Ph	Me	H
1-73	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	H
1-74	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Me

1-75	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Cl	Me
1-76	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Me	H
1-77	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Et
1-78	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Pr
1-79	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Bu
1-80	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	cPr
1-81	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Ph
1-82	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph
1-83	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CHF <sub>2</sub>
1-84	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>
1-85	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	H
1-86	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Me
1-87	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Bu
1-88	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	Me	H
1-89	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	H
1-90	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	Me
1-91	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	Me	H
1-92	H	NH <sub>2</sub>	4-PrO-Ph	H	Me
1-93	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	H
1-94	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	Me
1-95	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	Me	H
1-96	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	H
1-97	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	Me
1-98	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	Me	H
1-99	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	H
1-100	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	Me
1-101	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	Me	H
1-102	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-103	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-F-Ph	H	Me

1-104	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
1-105	H	NH <sub>2</sub>	3,4-メチレンジ <sup>~</sup> オキシ-Ph	H	H
1-106	H	NH <sub>2</sub>	3,4-メチレンジ <sup>~</sup> オキシ-Ph	H	Me
1-107	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-108	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-109	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
1-110	H	NH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	H
1-111	H	NH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	H	H
1-112	H	NH <sub>2</sub>	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-113	H	NH <sub>2</sub>	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-114	H	NH <sub>2</sub>	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
1-115	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-116	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-117	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
1-118	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diF-Ph	H	H
1-119	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diF-Ph	H	Me
1-120	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diF-Ph	Me	H
1-121	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diF-Ph	H	H
1-122	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diF-Ph	H	Me
1-123	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diF-Ph	Me	H
1-124	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	H
1-125	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-126	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	Me	H
1-127	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	H	H
1-128	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	H	Me
1-129	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	Me	H
1-130	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	H	H
1-131	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-132	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	Me	H



1-133	H	NH <sub>2</sub>	3,4-di (MeO)-Ph	H	H
1-134	H	NH <sub>2</sub>	3,4-di (MeO)-Ph	H	Me
1-135	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-136	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-137	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-138	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-139	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-140	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-141	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
1-142	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
1-143	H	NH <sub>2</sub>	4-Et-Ph	H	H
1-144	H	NH <sub>2</sub>	4-Et-Ph	H	Me
1-145	H	NH <sub>2</sub>	4-Et-Ph	Me	H
1-146	H	NH <sub>2</sub>	2,4,6-triMe-Ph	H	Me
1-147	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	Cl	H
1-148	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	Br	H
1-149	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	Cl	Me
1-150	H	NH <sub>2</sub>	2-F-4-Cl-Ph	H	Me
1-151	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	Cl	H
1-152	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	Cl	H
1-153	H	NH <sub>2</sub>	4-MeSO-Ph	H	Me
1-154	H	NH <sub>2</sub>	4-EtS-Ph	H	Me
1-155	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	Cl	H
1-156	H	NH <sub>2</sub>	4-SH-Ph	H	Me
1-157	H	NH <sub>2</sub>	4-AcS-Ph	H	Me
1-158	3-F	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Me
1-159	3-F	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	Me
1-160	3-F	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-161	3-F	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	Me

1-162	3-F	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Me
1-163	3-F	NH <sub>2</sub>	4-SH-Ph	H	Me
1-164	3-F	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	Me
1-165	3-F	NH <sub>2</sub>	4-EtS-Ph	H	Me
1-166	3-F	NH <sub>2</sub>	4-AcS-Ph	H	Me
1-167	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Me
1-168	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	Me
1-169	3-Me	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-170	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	Me
1-171	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Me
1-172	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	Me

表 1 (つづき)

化合物 番 号	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1-173	H	NHFor	4-MeS-Ph	H	Me
1-174	H	NHAc	4-MeS-Ph	H	Me
1-175	H	NHPrn	4-MeS-Ph	H	Me
1-176	H	NHByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-177	H	NHiByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-178	H	NHVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-179	H	NHiVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-180	H	NHPiv	4-MeS-Ph	H	Me
1-181	H	NH(MeOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-182	H	NH(EtOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-183	H	NH(BzOCO)	4-MeS-Ph	H	Me

1-184	H	NH(AcOCH <sub>2</sub> )	4-MeS-Ph	H	Me
1-185	H	NH(PrnOCH <sub>2</sub> )	4-MeS-Ph	H	Me
1-186	H	NH(MeOCOOCH <sub>2</sub> )	4-MeS-Ph	H	Me
1-187	H	NH(EtOCOOCH <sub>2</sub> )	4-MeS-Ph	H	Me
1-188	H	NH[(5-Me-2-オキソ-1,3- ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	4-MeS-Ph	H	Me
1-189	H	NH[(5-Ph-2-オキソ-1,3- ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	4-MeS-Ph	H	Me

【0049】

【表2】

表 2

化合物 番 号	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
2-1	H	Me	Ph	H	H
2-2	H	Me	Ph	H	Me
2-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
2-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
2-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
2-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
2-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
2-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
2-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
2-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
2-11	H	Me	4-F-Ph	H	Me
2-12	H	Me	4-F-Ph	H	Et

2-13	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
2-14	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
2-15	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
2-16	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
2-17	H	Me	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph
2-18	H	Me	4-F-Ph	H	CHF <sub>2</sub>
2-19	H	Me	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>
2-20	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
2-21	H	Me	4-MeO-Ph	Me	H
2-22	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
2-23	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
2-24	H	Me	4-Cl-Ph	Me	H
2-25	H	Me	4-Me-Ph	H	H
2-26	H	Me	4-Me-Ph	Me	H
2-27	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
2-28	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-29	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-30	H	Me	3,4-メチレンジ <sup>o</sup> キシ-Ph	H	H
2-31	H	Me	3,4-メチレンジ <sup>o</sup> キシ-Ph	H	Me
2-32	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-33	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-34	H	Me	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	H
2-35	H	Me	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	H	H
2-36	H	Me	4-CHF <sub>2</sub> O-Ph	H	H
2-37	H	Me	4-CHF <sub>2</sub> O-Ph	Me	H
2-38	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
2-39	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-40	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-41	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me

2-42	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
2-43	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
2-44	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
2-45	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
2-46	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
2-47	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
2-48	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
2-49	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
2-50	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
2-51	H	Me	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-52	H	Me	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-53	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-54	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-55	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-56	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-57	H	Me	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-58	H	Me	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-59	H	NH <sub>2</sub>	Ph	H	H
2-60	H	NH <sub>2</sub>	Ph	H	Me
2-61	H	NH <sub>2</sub>	Ph	Me	H
2-62	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	H
2-63	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Me
2-64	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Me	H
2-65	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Et
2-66	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Pr
2-67	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Bu
2-68	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	cPr
2-69	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Ph
2-70	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph

2-71	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CHF <sub>2</sub>
2-72	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>
2-73	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	H
2-74	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Me
2-75	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Et
2-76	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	Me	H
2-77	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	H
2-78	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	Me
2-79	H	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	Me	H
2-80	H	NH <sub>2</sub>	4-PrO-Ph	H	Me
2-81	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	H
2-82	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	Me
2-83	H	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	Me	H
2-84	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	H
2-85	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	Me
2-86	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	Me	H
2-87	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	H
2-88	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	Me	H
2-89	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	Me
2-90	H	NH <sub>2</sub>	4-Et-Ph	H	H
2-91	H	NH <sub>2</sub>	4-Et-Ph	H	Me
2-92	H	NH <sub>2</sub>	4-Et-Ph	Me	H
2-93	H	NH <sub>2</sub>	4-iPr-Ph	H	Me
2-94	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-95	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-96	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
2-97	H	NH <sub>2</sub>	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	H
2-98	H	NH <sub>2</sub>	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	Me
2-99	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H

2-100	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-101	H	NH <sub>2</sub>	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
2-102	H	NH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me
2-103	H	NH <sub>2</sub>	4-CHF <sub>2</sub> O-Ph	H	Me
2-104	H	NH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	H	Me
2-105	H	NH <sub>2</sub>	2-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-106	H	NH <sub>2</sub>	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-107	H	NH <sub>2</sub>	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
2-108	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-109	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-110	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
2-111	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diF-Ph	H	H
2-112	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diF-Ph	H	Me
2-113	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diF-Ph	Me	H
2-114	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diF-Ph	H	H
2-115	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diF-Ph	H	Me
2-116	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diF-Ph	Me	H
2-117	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	H
2-118	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-119	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	Me	H
2-120	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	H	H
2-121	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	H	Me
2-122	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diCl-Ph	Me	H
2-123	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	H	H
2-124	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	H	Me
2-125	H	NH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	Me	H
2-126	H	NH <sub>2</sub>	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
2-127	H	NH <sub>2</sub>	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
2-128	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH

2-129	H	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-130	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-131	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-132	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-133	H	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-134	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OH
2-135	H	NH <sub>2</sub>	4-Me-Ph	H	CH <sub>2</sub> OMe
2-136	H	NH <sub>2</sub>	3,5-diCl-4-MeO-Ph	H	Me
2-137	H	NH <sub>2</sub>	3,5-diMe-4-MeO-Ph	H	Me
2-138	H	NH <sub>2</sub>	2,3-diCl-Ph	H	Me
2-139	H	NH <sub>2</sub>	3,5-diCl-Ph	H	Me
2-140	H	NH <sub>2</sub>	2,4,5-triMe-Ph	H	Me
2-141	H	NH <sub>2</sub>	3-cPnO-4-MeO-Ph	H	Me
2-142	H	NH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl-Ph	H	Me
2-143	H	NH <sub>2</sub>	3-F-4-Me-Ph	H	Me
2-144	H	NH <sub>2</sub>	3-Me-4-Cl-Ph	H	Me
2-145	H	NH <sub>2</sub>	2,4-diMe-Ph	H	Me
2-146	H	NH <sub>2</sub>	4-OH-Ph	H	Me
2-147	H	NH <sub>2</sub>	3,5-diMe-Ph	H	Me
2-148	H	NHAc	4-MeO-Ph	H	Me
2-149	H	NHAc	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-150	H	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	3-cPnO- 4-MeO-Bz
2-151	H	NH <sub>2</sub>	4-MeSO-Ph	H	Me
2-152	3-F	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Me
2-153	3-F	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	Me
2-154	3-F	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-155	3-F	NH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	H	Me
2-156	3-F	NH <sub>2</sub>	4-F-Ph	H	Me



2-157	3-F	NH <sub>2</sub>	4-SH-Ph	H	Me
2-158	3-F	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	Me
2-159	3-F	NH <sub>2</sub>	4-EtS-Ph	H	Me
2-160	3-F	NH <sub>2</sub>	4-AcS-Ph	H	Me
2-161	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	H	Me
2-162	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-EtO-Ph	H	Me
2-163	3-Me	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-164	3-Me	NH <sub>2</sub>	4-MeS-Ph	H	Me

表 2 (つづき)

化合物 番 号	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
2-165	H	NHFor	4-MeO-Ph	H	Me
2-166	H	NHPrn	4-MeO-Ph	H	Me
2-167	H	NHByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-168	H	NHiByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-169	H	NHVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-170	H	NHiVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-171	H	NHPiv	4-MeO-Ph	H	Me
2-172	H	NH(MeOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-173	H	NH(EtOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-174	H	NH(BzOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-175	H	NH(AcOCH <sub>2</sub> )	4-MeO-Ph	H	Me
2-176	H	NH(PrnOCH <sub>2</sub> )	4-MeO-Ph	H	Me
2-177	H	NH(MeOCOCH <sub>2</sub> )	4-MeO-Ph	H	Me
2-178	H	NH(EtOCOCH <sub>2</sub> )	4-MeO-Ph	H	Me

2-179	H	NH [(5-Me-2-オキソ-1,3- ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	4-MeO-Ph	H	Me
2-180	H	NH [(5-Ph-2-オキソ-1,3- ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	4-MeO-Ph	H	Me
2-181	H	NHFor	4-EtO-Ph	H	Me
2-182	H	NHAc	4-EtO-Ph	H	Me
2-183	H	NHPrn	4-EtO-Ph	H	Me
2-184	H	NHByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-185	H	NHiByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-186	H	NHVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-187	H	NHiVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-188	H	NHPiv	4-EtO-Ph	H	Me
2-189	H	NH(MeOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-190	H	NH(EtOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-191	H	NH(BzOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-192	H	NH(AcOCH <sub>2</sub> )	4-EtO-Ph	H	Me
2-193	H	NH(PrnOCH <sub>2</sub> )	4-EtO-Ph	H	Me
2-194	H	NH(MeOCOCH <sub>2</sub> )	4-EtO-Ph	H	Me
2-195	H	NH(EtOCOCH <sub>2</sub> )	4-EtO-Ph	H	Me
2-196	H	NH [(5-Me-2-オキソ-1,3- ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	4-EtO-Ph	H	Me
2-197	H	NH [(5-Ph-2-オキソ-1,3- ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	4-EtO-Ph	H	Me
2-198	H	NHFor	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-199	H	NHPrn	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-200	H	NHByr	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-201	H	NHiByr	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-202	H	NHVal	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-203	H	NHiVal	3,4-diMe-Ph	H	Me

2-204	H	NHPiv	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-205	H	NH(MeOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-206	H	NH(EtOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-207	H	NH(BzOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-208	H	NH(AcOCH <sub>2</sub> )	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-209	H	NH(PrnOCH <sub>2</sub> )	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-210	H	NH(MeOCOCH <sub>2</sub> )	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-211	H	NH(EtOCOCH <sub>2</sub> )	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-212	H	NH[(5-Me-2-オキソ-1,3-ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-213	H	NH[(5-Ph-2-オキソ-1,3-ジ オキソレン-4-イル)CH <sub>2</sub> ]	3,4-diMe-Ph	H	Me

上記表 1 及び表 2 において、

Acは、アセチルを示し、

Buは、ブチルを示し、

Byr は、ブチリルを示し、

iByrは、イソブチリルを示し、

Bzは、ベンジルを示し、

Etは、エチルを示し、

For は、ホルミルを示し、

Meは、メチルを示し、

Phは、フェニルを示し、

Piv は、ピバロイルを示し、

cPn は、シクロペンチルを示し、

Prは、プロピルを示し、

cPr は、シクロプロピルを示し、

iPr は、イソプロピルを示し、

Prn は、プロピオニルを示し、

iVal は、イソバレリルを示し、

Val は、バレリルを示す。

【0050】

上記表中、更に好ましい化合物としては、

- 1) 3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 2) 4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 3) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 4) 1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 5) 5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホンフェニル) ピロール、
- 6) 2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 7) 1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 8) 4-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 9) 2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 10) 4-メチル-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 11) 2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 12) 2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、
- 13) 2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-

ー sulfamoylphenyl) pirole,

14) 4-methyl-2-phenyl-1-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

15) 2-(3,4-dimethylphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

16) 2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

17) 4-methyl-1-(4-methylthiophenyl)-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

18) 5-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

19) 1-(3,4-dimethylphenyl)-4-methyl-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

20) 5-chloro-1-(4-ethoxyphenyl)-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

21) 5-chloro-1-(4-methylthiophenyl)-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

22) 1-(4-ethylthiophenyl)-4-methyl-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

23) 2-(3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

24) 1-(4-mercaptophenyl)-4-methyl-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

25) 1-(4-acetylthiophenyl)-4-methyl-2-(4-sulfamoylphenyl) pirole,

26) 1-(4-acetylaminophenyl)-4-methyl-2-(4-methoxyphenyl) pirole, and

27) 1-(4-acetylaminophenyl)-4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl) pirole

であり、特に好ましくは、上記、2)、6)、9)、10)、11)、12)、13)、15)、17)、26)、27)の化合物であり、最も好ましくは、11)、15)、17)、26)、27)の化合物である。

【0051】

【発明の実施の形態】

本発明の新規な組成物が有効成分として含有する化合物(I)若しくは(II)又はその薬理上許容される塩は公知の化合物であり、その製造方法は、欧州特許公報799823号に開示されている。

【0052】

本発明の新規な組成物は、優れた悪液質の予防又は治療作用を有し、且つ、毒性も低いので、予防剤及び治療剤として有用である。

【0053】

更に、本発明の新規な組成物は、5-フルオロウラシル、シスプラチン、タモキシフェン、タキソール、タキソテール及び塩酸イリノテカンからなる群より選択される抗癌剤と同時に、別々に、又は、逐次的に使用することができ、特に、同時に投与する場合は、単一組成物中に、化合物(I)若しくは(II)又はその薬理上許容される塩及び上記抗癌剤が含まれていてもよい。

【0054】

本発明の組成物の形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タ

ルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることのできる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることのできる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることのできる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることのできる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることのできる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.01mg/kg（好ましくは0.1mg/kg）、上限として、50mg/kg（好ましくは10mg/kg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.001mg/kg（好ましくは0.01mg/kg）、上限として、10mg/kg（好ましくは5mg/kg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

#### 【0055】

以下に、実施例及び製剤例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

#### 【0056】

#### 【実施例】

【0057】

【実施例 1】

マウス結腸癌C o l o n 2 6細胞担癌マウスにおける抗悪液質効果試験

1群10匹のCDF1マウス（雌性、8週齢）の皮下に、マウス結腸癌C o l o n 2 6細胞を $1 \times 10^6$ 個移植した。

【0058】

被検薬剤（化合物A及び化合物B）は、0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）含有滅菌蒸留水にて懸濁し、1日1回、腫瘍細胞移植日より連日経口投与した。

【0059】

癌移植後19日目における体重増加（ $\Delta g$ ）に基き、体重回復率を以下の式より求め、これを抗悪液質効果の指標とした。

【0060】

体重増加（ $\Delta g$ ）＝癌移植後19日目の体重（g）－癌移植直後の体重（g）

体重回復率（%）＝ $(A - B) / (C - B) \times 100$

A：薬剤投与群のマウスの体重増加（ $\Delta g$ ）

B：薬剤非投与群のマウスの体重増加（ $\Delta g$ ）

C：癌非移植群のマウスの体重増加（ $\Delta g$ ）

体重増加及び体重回復率を下記表3に示す。

表3.

投与化合物	投与量 mg/kg)	体重増加 ( $\Delta g$ )	体重回復率 (%)
化合物A	10	2.6	88
化合物A	3	2.5	85
化合物A	1	2.5	85
化合物B	10	3.1	98
化合物B	3	2.7	89

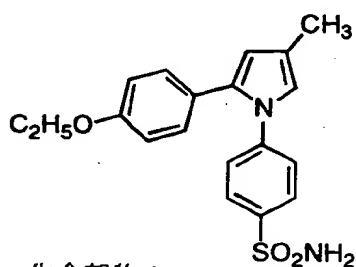


化合物 B	1	2.2	78
薬剤非投与群	—	-1.4	0
癌非移植群	—	3.2	100

本試験で用いた化合物 A 及び化合物 B は、それぞれ、下記の構造式を有する化合物である。

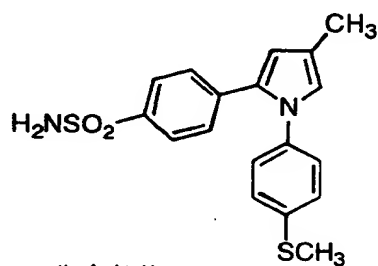
【0 0 6 1】

【化 4】



化合物 A

(上記例示化合物番号 2－7 8)



化合物 B

(上記例示化合物番号 1－9 4)

【0 0 6 2】

【実施例 2】

### 延命活性試験

上記「実施例 1」で用いたマウスの観察を続け、それぞれのマウスの生存日数に基づき、延命率を求め、これを延命効果の指標とした。

【0 0 6 3】

尚、薬剤投与群に対しては、癌移植後 2 0 日目以降も、1 日 1 回、薬剤を経口投与した。

【0 0 6 4】

$$\text{延命率 (\%)} = (A / B - 1) \times 100$$

A : 薬剤投与群のマウスの生存日数の中央値

B : 癌非移植群のマウスの生存日数の中央値

表 4

化合物名	投与量 (mg/kg)	生存日数 (中央値：日)	延命率 (%)
化合物A	10	48.5	73
化合物A	3	50.5	80
化合物A	1	45.0	61
化合物B	10	45.0	61
化合物B	3	35.0	25
化合物B	1	48.5	73
薬剤非投与群	—	28.0	0

表 3 及び表 4 より明らかなように本願組成物は、マウス腫瘍悪液質を抑制し、著明な延命活性を示した。

【0065】

【実施例 3】

#### 抗癌剤との併用試験

実施例 1 と同様に、CDF 1 マウスに、マウス結腸癌細胞を移植し、このマウスに、被検薬剤（化合物 A 又は化合物 B）及び抗癌剤（5－フルオロウラシル又はシスプラチン）を投与する。

【0066】

化合物（I）又は（II）及び抗癌剤を併用することにより、腫瘍の増殖及び悪液質は顕著に抑制され、著明な延命活性を示す。

【0067】

【製剤例】

【0068】

【製剤例 1】（カプセル剤）

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、化合物 A の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mg の活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥した。

【0069】

【製剤例 2】（錠剤）

常法に従って、100 mg の化合物 A、0.2 mg のコロイド性二酸化珪素、5 mg のステアリン酸マグネシウム、275 mg の微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び 98.8 mg のラクトースを用いて製造した。

【0070】

尚、所望により、剤皮を塗布した。

【0071】

【製剤例 3】（注射剤）

1.5 重量% の化合物 B を、10 容量% のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造した。

【0072】

【製剤例 4】（懸濁剤）

5 ml 中に、100 mg の微粉化した化合物 B、100 mg のナトリウムカルボキシメチルセルロース、5 mg の安息香酸ナトリウム、1.0 g のソルビトール溶液（日本薬局方）及び 0.025 ml のバニリンを含有するように製造した。

【0073】

【発明の効果】

本願発明の組成物は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症および後天性免疫不全症候群等様々な病態において観察される悪液質の抑制又は改善において有用である。

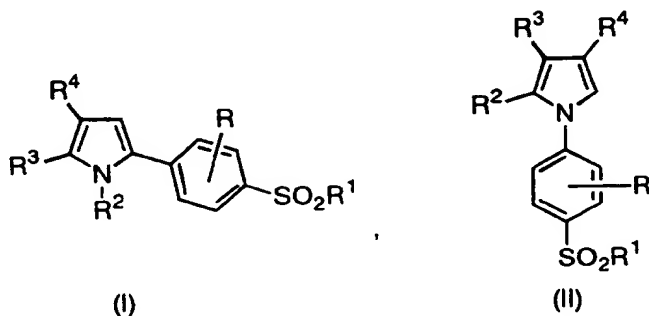
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた悪液質の予防剤又は治療剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) 又は一般式 (II) で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する悪液質の予防剤又は治療剤。

【化 1】



R : H、ハロゲン、アルキル ; R<sup>1</sup> : アルキル、NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>a</sup> ; R<sup>2</sup> : <A>及び<B>で置換可のフェニル ; R<sup>3</sup> : H、ハロゲン、<A>で置換可のアルキル ; R<sup>4</sup> : H、<A>で置換可のアルキル、シクロアルキル、<A>及び<B>で置換可のアリール、<A>及び<B>で置換可のアラルキル

<A> : OH、ハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ。

<B> : アルキル、アルカノイルオキシ、SH、アルカノイルチオ、アルキルスルフィニル、<A>で置換されたアルキル、シクロアルキルオキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキレンジオキシ。

【選択図】 なし。

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 000001856  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
【氏名又は名称】 三共株式会社  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100081400  
【住所又は居所】 東京都品川区広町1-2-58 三共株式会社 特許部  
【氏名又は名称】 大野 彰夫  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100092716  
【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社 特許部  
【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100096666  
【住所又は居所】 東京都品川区広町1-2-58 三共株式会社 特許部  
【氏名又は名称】 室伏 良信

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
氏 名 三共株式会社